

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNEE 1936

THÈSE

N° .....

784

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

**Raoul VIDAL**

Né le 28 Novembre 1910, à CAMBON (Hérault)

---

Contribution à l'étude  
de l'intoxication aiguë  
par les barbituriques  
chez la femme enceinte

---

*Président : M. BRINDEAU, professeur*

---

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

---

1936



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNEE 1935

THÈSE

N° .....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

**Raoul VIDAL**

Né le 28 Novembre 1910, à CAMBON (Hérault)

---

Contribution à l'étude  
de l'intoxication aiguë  
par les barbituriques  
chez la femme enceinte

---

*Président : M. BRINDEAU, professeur*

---

PARIS  
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS  
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

---

1936

## I. — Professeurs

|                                                                            |  |                 |
|----------------------------------------------------------------------------|--|-----------------|
| <b>Anatomie</b> .....                                                      |  | <b>MM.</b>      |
| <b>Physiologie</b> .....                                                   |  | ROUVIERE.       |
| <b>Physique médicale</b> .....                                             |  | Léon BINET.     |
| <b>Chimie médicale</b> .....                                               |  | STROHL.         |
| <b>Bactériologie</b> .....                                                 |  | DESGREZ.        |
| <b>Parasitologie et histoire naturelle médicale</b> .....                  |  | Robert DEBRE    |
| <b>Pathologie médicale et générale</b> .....                               |  | BRUMPT.         |
| <b>Pathologie médicale</b> .....                                           |  | BAUDOUIN.       |
| <b>Pathologie chirurgicale</b> .....                                       |  | ABRAMI.         |
| <b>Anatomie pathologique</b> .....                                         |  | CHEVASSU.       |
| <b>Histologie</b> .....                                                    |  | ROUSSY.         |
| <b>Pharmacologie et matière médicale</b> .....                             |  | CHAMPEY.        |
| <b>Thérapeutique</b> .....                                                 |  | TIFFENEAU.      |
| <b>Hygiène et médecine préventive</b> .....                                |  | HARVIER.        |
| <b>Médecine légale</b> .....                                               |  | TANON.          |
| <b>Histoire de la médecine et de la chirurgie</b> .....                    |  | BALTHAZARD.     |
|                                                                            |  | LAIGNEL.        |
| <b>Pathologie expérimentale et comparée</b> .....                          |  | LAVASTINE       |
| <b>Hydrologie thérapeutique et climatologie</b> .....                      |  | FIESSINGER.     |
|                                                                            |  | Maur. VILLARET. |
| <b>Clinique médicale</b> .....                                             |  | LOEPER.         |
|                                                                            |  | CARNOT.         |
|                                                                            |  | CLERC.          |
| <b>Hygiène et clinique de la première enfance</b> .....                    |  | Marcel LABBE.   |
| <b>Clinique des maladies des enfants</b> .....                             |  | LEREBoullet.    |
| <b>Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale</b> ..... |  | NOBECOURT.      |
| <b>Clinique des maladies cutanées et syphilitiques</b> .....               |  | H. CLAUDE.      |
| <b>Clinique des maladies du système nerveux</b> .....                      |  | GOUGEROT.       |
| <b>Clinique des maladies infectieuses</b> .....                            |  | GUILLAIN.       |
|                                                                            |  | LEMIERRE.       |
| <b>Clinique chirurgicale</b> .....                                         |  | CUNEO.          |
|                                                                            |  | GOSSET.         |
|                                                                            |  | GREGOIRE.       |
| <b>Clinique ophtalmologique</b> .....                                      |  | LENORMANT.      |
| <b>Clinique urologique</b> .....                                           |  | TERRIEN.        |
|                                                                            |  | MARION.         |
| <b>Clinique d'accouchements</b> .....                                      |  | BRINDEAU.       |
|                                                                            |  | COUVELAIRE.     |
|                                                                            |  | JEANNIN.        |
| <b>Clinique gynécologique</b> .....                                        |  | MOCQUOT.        |
| <b>Clinique chirurgicale infantile et orthopédie</b> .....                 |  | OMBREDANNE.     |
| <b>Clinique thérapeutique médicale</b> .....                               |  | RATHERY.        |
| <b>Clinique oto-rhino-laryngologique</b> .....                             |  | LEMAITRE.       |
| <b>Clinique thérapeutique chirurgicale</b> .....                           |  | Pierre DUVAL.   |
| <b>Clinique propédeutique</b> .....                                        |  | SERGEANT.       |
| <b>Clinique de la Tuberculose</b> .....                                    |  | BEZANÇON.       |
| <b>Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte</b> .....                |  | MATHIEU.        |
| <b>Cardiologie clinique</b> .....                                          |  | LAUBRY.         |
|                                                                            |  | HOVELACQUE.     |
| <b>Professeurs sans chaire</b> .....                                       |  | MULON.          |
|                                                                            |  | OLIVIER.        |
|                                                                            |  | VERNE.          |

## II. — Agrégés en exercice

|                            |                          |                      |
|----------------------------|--------------------------|----------------------|
| <b>AMELINE</b> .....       | Pathologie chirurgicale. | <b>MM.</b>           |
| <b>BARIETY</b> .....       | Pathologie médicale.     | DE GAUDART           |
| <b>Bernard Et.</b> .....   | Pathologie médicale.     | D'ALLAINES.          |
| <b>BESANÇON (J.)</b> ..... | Hydrologie.              | DE GENNES...         |
| <b>BOULIN</b> .....        | Pathologie médicale.     | GAYET .....          |
| <b>BULLIARD</b> .....      | Histologie.              | GIROUD .....         |
| <b>CATHALA</b> .....       | Pathologie médicale.     | HAGUENAU ..          |
| <b>CHEVALLIER</b> .....    | Pathologie médicale.     | HALPHEN .....        |
| <b>COSTE</b> .....         | Pathologie médicale.     | HAZARD .....         |
| <b>DOGNON</b> .....        | Physique.                | HUGUENIN .....       |
| <b>FÉY</b> .....           | Urologie.                | JOANNON .....        |
| <b>FUNCK</b> .....         |                          | LABBE Henri..        |
| <b>BRENTANO</b> .....      | Pathologie chirurgicale. | LACOMME .....        |
| <b>GALLIARD</b> .....      | Parasitologie.           | LANTUEJOUL..         |
| <b>GASTINEL</b> .....      | Bactériologie.           | LAROCHE Guy.         |
|                            |                          | LELONG .....         |
|                            |                          | Pathologie médicale. |

## MM.

|                             |                            |
|-----------------------------|----------------------------|
| LEMAIRE .....               | Pathologie expérimentale.  |
| LEVEUF .....                | Pathologie chirurgicale.   |
| LEVY (M <sup>re</sup> J) .. | Pharmacologie.             |
| LEVY-VALENSI.               | Neurologie et Psychiatrie. |
| MENEGAUX ..                 | Pathologie chirurgicale.   |
| MOLLARET ..                 | Pathologie médicale.       |
| MOREAU .....                | Pathologie médicale.       |
| MOULONGUET.                 | Pathologie chirurgicale.   |
| MOUQUIN .....               | Pathologie médicale.       |
| OBERLING ....               | Anatomie pathologique.     |
| PETIT.                      |                            |
| DUTAILLIS.                  | Pathologie chirurgicale.   |

## MM.

|                 |                           |
|-----------------|---------------------------|
| PIÉDELIEVRE .   | Médecine légale.          |
| PORTES .....    | Obstétrique.              |
| RENARD (L.) .   | Ophtalmologie.            |
| RICHET .....    | Physiologie.              |
| SANNIE .....    | Chimie biologique.        |
| SÈNEQUE .....   | Pathologie chirurgicale.  |
| TROISIÈRE ..... | Pathologie expérimentale. |
| TURPIN .....    | Pathologie médicale.      |
| VIGNES .....    | Obstétrique.              |
| WILMOTH .....   | Pathologie chirurgicale.  |

## III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

## MM.

|               |                          |
|---------------|--------------------------|
| ALGLAVE ..... | Pathologie chirurgicale. |
| BUSQUET ..... | Pharmacologie.           |
| CHAILLEY-     |                          |
| BERT .....    | Physiologie.             |

## MM.

|               |                       |
|---------------|-----------------------|
| LEROUX .....  | Anatomie pathologique |
| NEVEU-        |                       |
| LEMAIRE ...   | Parasitologie.        |
| PHILIBERT ... | Bactériologie.        |

## IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

## MM.

|               |                      |  |
|---------------|----------------------|--|
| ALAJOUANINE.  | } Clinique médicale. |  |
| AUBERTIN .... |                      |  |
| BRULÉ .....   |                      |  |
| CHABROL ..... |                      |  |
| CHIRAY .....  |                      |  |
| DONZELOT .... |                      |  |
| DUVOIR .....  |                      |  |
| LIAN .....    |                      |  |
| VALLÉRY-RADOT |                      |  |
| (Pasteur).    |                      |  |
| SEZARY .....  |                      |  |

## MM.

|                |                          |  |
|----------------|--------------------------|--|
| BASSET .....   | } Clinique chirurgicale  |  |
| BROCQ .....    |                          |  |
| CADENAT .....  |                          |  |
| GATELLIER .... |                          |  |
| HEITZ-BOYER .  |                          |  |
| MOURE .....    |                          |  |
| QUENU .....    |                          |  |
| SCHWARTZ ....  |                          |  |
| VELTER .....   |                          |  |
| ECALLE .....   |                          |  |
| GUENIOT .....  | } Clinique obstétricale. |  |
| LE LORIER .... |                          |  |
| LEVY-SOLAL ... |                          |  |
| METZGER .....  |                          |  |

## V. — Chargés de cours

## MM.

|                        |                      |
|------------------------|----------------------|
| CHAILLEY-BERT, agrégé. | Education physique.  |
| LEDoux-LEBARD .....    | Radiologie clinique. |
| PHILIBERT, agrégé..... | Stomatologie.        |
| RUPPE .....            | Microbiologie.       |
| WEIL-HALLÉ .....       | Puériculture.        |

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## **A MA GRAND'MERE**

## **A MA MERE ET MON PERE**

Dont la vie toute de travail et de probité, a été et sera toujours pour moi le meilleur exemple à suivre.

## **A MA BELLE-SŒUR ET MES DEUX FRERES**

En témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance.

## **A MA PETITE NIECE**

## **A MADAME ET MONSIEUR LE DOCTEUR B. GAYRAUD**

## **MEIS ET AMICIS**

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRINDEAU

*Professeur de Clinique obstétricale à la Faculté de Paris*  
*Officier de la Légion d'Honneur*

Qui nous a fait le très grand hon-  
neur d'accepter la présidence de cette  
thèse.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR VICTOR CATHALA

*Accoucheur de la Maternité de l'hôpital Saint-Louis*  
*Chevalier de la Légion d'Honneur*

Qui nous a accueilli dans son servi-  
ce avec la plus grande bienveillance et  
nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Gage de respectueuse reconnaissan-  
ce et de profonde gratitude.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DES HOPITAUX DE PARIS

« Je mettrai ceux qui m'ont appris  
l'art au même rang que les auteurs de  
mes jours. » (HIPPOCRATE.)

## AVANT-PROPOS

« La même justesse d'esprit qui nous fait écrire de bonnes choses nous fait appréhender qu'elles ne le soient pas assez pour mériter d'être lues... »

(LA BRUYÈRE, Ch. 1,  
*Des Ouvrages de l'Esprit*, 18).

Il nous est souvent arrivé de songer, au cours de nos années d'études médicales, à cette thèse inaugurale, non pas seulement pour la très modeste collaboration qu'elle pourrait, le cas échéant, apporter à la science, mais tout simplement pour l'occasion qu'elle nous offrait de prouver à nos Maîtres à la fois notre reconnaissance et le prix que nous attachions à leur enseignement.

Arrivé au terme de notre scolarité, et sans chercher à nous faire une place dans telle ou telle spécialité, nous désirions surtout devenir digne de ce titre de Médecin, qui nous tentait plus par la noblesse de ses devoirs que par la promesse, souvent illusoire, de ses droits.

Nous voudrions, après tant d'autres, que le médecin puisse, sinon tout connaître, du moins être à même de tout deviner, de tout comprendre dans les manifestations vitales de cette humanité dont il a l'honneur d'être le gardien. On ne peut évidemment pas arriver d'emblée à cette séduisante perfection, et nous aimons relire, pour nous le prouver, ce que le docteur Gaston BAISSETTE a écrit du plus grand médecin de l'antiquité-

té : « Il portait aussi le bâton d'Esculape, d'un bois rugueux à nœuds multiples, pour marquer les difficultés de cet art plein d'écueils et la longueur du temps qu'il faut employer pour s'y rendre habile. »

La douleur néanmoins nous émeut par son injustice cruelle. Et comment ne pas s'intéresser avec enthousiasme à toutes les tentatives des chercheurs, aussi dévoués que méconnus parfois, qui se sont attachés corps et âme à l'étude ingrate des manifestations morbides et de leurs variations infinies ?

Aussi avons-nous accepté le sujet que Monsieur le Docteur CATHALA V. nous avait si aimablement inspiré avec d'autant plus de joie qu'il nous permettait d'étudier un côté très particulier et encore presque inconnu des Intoxications Barbituriques.

Puisse-t-il trouver ici l'expression de notre profonde gratitude, en le priant d'oublier la trop grande modestie de ce travail.

# Contribution à l'étude de l'intoxication aiguë par les barbituriques chez la femme enceinte

---

## INTRODUCTION

Le but que nous envisageons serait de grouper des faits d'observation surtout clinique pour servir à l'étude des intoxications graves par les dérivés de la malonylurée chez la femme enceinte.

Ces intoxications sont bien connues chez l'homme en général, et la thèse de A. TARDIEU est une excellente mise au point de cette question que les travaux récents ne cessent d'approfondir.

Mais si le véronal — par exemple — agit indifféremment sur l'un et l'autre sexe, sans qu'il ait une affinité bien spéciale pour l'organisme féminin, on peut se demander s'il n'agira pas davantage sur ce même organisme en état de gestation. La grossesse, en effet, modifie beaucoup les échanges et entraîne des variations profondes dans les conditions habituelles de nutrition, de circulation, de compositions humorales et de réaction du système nerveux.

Une jeune mère mourut, au mois de juin 1935 — après avoir avorté — à la Maternité de l'hôpital Saint-Louis, des suites d'une absorption massive de véronal.

Empoisonnement, avortement et décès : de là est née l'idée de ce travail.

Pour étudier les rapports qu'ils peuvent avoir entre eux, ou leur interdépendance, nous ferons un bref

rappel historique et chimique sur la découverte, la composition et l'action des barbituriques.

Nous exposerons ensuite les faits cliniques que nos recherches et nos lectures nous ont appris sur cette intoxication chez la femme enceinte, avec quelques observations à l'appui, ainsi que quelques notions de diagnostic.

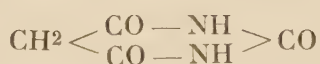
La question du traitement sera envisagée dans l'état où elle se présente actuellement, et nous dirons toute l'importance d'une prophylaxie bien comprise et qui pourrait être d'une efficacité éclatante.

Les résultats de la thérapeutique actuelle seront interprétés à leur juste valeur et nous nous demanderons de quel côté devrait se porter toute notre attention.

Nos conclusions seront surtout des déductions des faits observés dans la mesure où l'on peut, d'une manière aussi restreinte, tirer des idées générales.

## HISTORIQUE

La formation, en 1903, d'un nouveau groupement hypnogène



venait couronner tous les espoirs que FISCHER fondait sur les uréides, parmi lesquels figuraient déjà l'uréthane ou carbamate d'éthyle et l'hédonal ou méthyl propyl carbinol uréthane.

Leurs dérivés furent bientôt nombreux et la thérapeutique s'en emparait aussitôt. Moins de deux ans après, KUHN signalait un cas d'empoisonnement par le véronal. La même année, en 1905, P. WEILL, en France, étudiait son action sur le sang.

Nombreux sont les ouvrages classiques qui étudient à la fois les inconvénients et les magnifiques propriétés thérapeutiques d'une foule de ces dérivés, dont la liste va toujours croissant.

Depuis quelques années, leur emploi s'est considérablement répandu, et l'on a assisté à l'apparition de troubles divers, dus à l'usage trop longtemps prolongé de ces puissants hypnagogues, ou à leur absorption en quantité massive dans un but de suicide ou même criminel.

L'intoxication aiguë se rencontre surtout chez les jeunes hommes et femmes, et la proportion est nettement en faveur de ces dernières.

Dans tous les pays, on a beaucoup publié sur cette question; il est inutile de citer tous les travaux qui se

sont succédés, de ceux de PARKES-WEBER à la thèse d'André TARDIEU. Beaucoup insistent sur les diverses manifestations cliniques du barbiturisme et, spécialement, sur ses accidents cutanés : tels sont ceux de LESPINE, qui publia une très curieuse observation de toxicodermie en 1924. Ce même point de vue a été traité par : CORNIL et LEGRIS en 1925; CAUSSADE et TARDIEU avec LACAPÈRE et LEJARD en 1926.

PASTEUR, VALLERY-RADOT, LORTAT-JACOB et BLAMONTIER en 1925, MILIAN, LENORMANT en 1927, échafaudaient de nouvelles théories pathogéniques. Plus près de nous, VILLARET, BITH et DESOILLE en 1932, COSTE et BOLGERT, Paul SAINTON en 1933, décrivaient les ulcérations cutanées dues aux barbituriques.

Mais on n'a pas assez étudié leurs effets sur la femme en état de grossesse.

Il est certain pourtant que chez elle, ces produits trouvent un terrain bien favorable. Car, que ce soit pour des raisons passionnelles, ou en conséquence d'un état morbide, le besoin d'en finir avec la vie se traduit souvent, à l'heure actuelle, par l'absorption d'une certaine dose de ces soporifiques qui vous mènent doucement dans l'autre monde, sans bruit et sans souffrance, par cette voie euthanasique si tentante pour un psychisme féminin en désarroi.

Le résultat qu'elles en attendent ne manque pas de se produire presque fatalement, mais nous pensons que les auteurs n'ont pas assez recherché si, à côté de cette intoxication, il n'existait pas — et parfois comme substratum psychopathique — un état de grossesse plus ou moins avancé. Et l'on ne s'est pas non plus inquiété de connaître les conséquences qui en découlaient pour le produit de conception.

Nous n'avons pu découvrir — dans la littérature abondante que nous avons consultée — que quelques observations où ce genre de constatations soit relaté.

La première, à notre connaissance, date de 1924, et a été publiée par G.-S. PROCOPIO, de Palerme.

La meilleure et la plus complète est celle que MM. L. RIVET, C. JANY et M. HERBAIN ont publiée dans le *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris* en 1925, sous le titre de: « Intoxication mortelle par le véronal. Avortement ».

Encore une autre observation communiquée à la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, le 9 juin 1933 et qu'on retrouve dans la thèse de Ed. FABRE (1933), où elle est considérée surtout sous le rapport des manifestations cutanées dues au barbiturisme, mais qui contient tout de même quelque chose du point de vue qui nous intéresse.

Et nous signalons enfin celle qui a été recueillie dans le service de M. le docteur CATHALA, à la Maternité de l'hôpital Saint-Louis, au mois de juin 1935, et qui est à l'origine de cette thèse.



## LES BARBITURIQUES

Nous avons déjà dit que la « naissance » de ces produits date de 1903. C'est à cette époque que MERCK (de Darmstad) prépare industriellement, d'après les indications d'Emile FISCHER et de Von MERING, un corps synthétique complexe doué de propriétés hypnotiques : la diéthylmalonylurée ou véronal.

On assista alors à une véritable explosion de dérivés hypnotiques (F. LAFARGE) en partant du noyau de l'acide barbiturique.

Qu'on nous excuse de donner ici quelques précisions sur la composition de ces corps pour en mieux comprendre le mode d'action.

Si nous mettons en parallèle la franche simplicité de leurs noms de spécialisation dans le commerce et la figure barbaresque de leurs appellations chimiques, il semble paradoxal de dire que ces dernières sont les plus claires. Elles permettent pourtant et à première vue, de jauger leur composition et leur mode de préparation, et de supposer les effets qu'on peut en attendre sur l'organisme.

Ainsi en fixant sur le noyau de l'acide barbiturique différents radicaux :  $\text{CH}^3$ ,  $\text{C}^2\text{H}^5$ ,  $\text{C}^3\text{H}^5$ ,  $\text{C}^6\text{H}^5$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ , on modifie ou renforce les actions hypnotiques initiales. Les groupements d'addition hypnophore sont en effet plus ou moins actifs selon : leur nombre d'atomes de carbone ou leur position symétrique ou dissymétrique.

Alors que le groupement méthyle ( $\text{CH}^3$ ) est sans

action, le groupement éthyle ( $C^2H^5$ ) est manifestement actif ; cette propriété va s'accroissant jusqu'au dérivé allylé, puis devient très faible avec le composé diisoamylé.

On constate d'autre part (CARNOT et TIFFENEAU : *Soc. biol.* T. CLXXV, p. 241. 1922) que le pouvoir hypnotique des dérivés disubstitués asymétriques est plus élevé que celui des dérivés substitués dissymétriques. Dans la liste que nous donnons des principaux uréides cycliques en usage actuellement, nous verrons qu'à part trois uréides symétriques, Véronal, Dial et Proponal dont les deux premiers seulement sont d'un usage courant, tous les autres sont des dérivés asymétriques. Voici leur ordre sensiblement chronologique d'entrée dans la thérapeutique :

|                                                                      |                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acide diéthylbarbiturique :                                          | $CO < \begin{matrix} NH - CO \\ NH - CO \end{matrix} > C < \begin{matrix} C^2 H^5 \\ C^2 H^5 \end{matrix}$ |
| Véronal. Point de fusion $190^{\circ}$ - $191^{\circ}$ .             |                                                                                                            |
| Acide dipropyl barbiturique                                          | $C < \begin{matrix} C^3 H^7 \\ C^3 H^7 \end{matrix}$                                                       |
| Proponal. P. F. $145^{\circ}$ .                                      |                                                                                                            |
| Acide diallyl barbiturique                                           | $C < \begin{matrix} C^3 H^5 \\ C^3 H^5 \end{matrix}$                                                       |
| Dial. P. F. $170^{\circ}$ - $171^{\circ}$ .                          |                                                                                                            |
| Acide phényl éthyl barbiturique.                                     | $C < \begin{matrix} C^2 H^5 \\ C^5 H_{11} \end{matrix}$                                                    |
| Gardénal-Luminal. P. F. $170^{\circ}$ - $172^{\circ}$ .              |                                                                                                            |
| Acide méthyl-phényl barbiturique.                                    | $C < \begin{matrix} C^3 H^5 \\ C^5 H_{11} \end{matrix}$                                                    |
| Rutonal. P. F. $120^{\circ}$ .                                       |                                                                                                            |
| Acide butyl-éthyl barbiturique.                                      | $C < \begin{matrix} C^2 H^5 \\ C^4 H^9 \end{matrix}$                                                       |
| Sonéryl-Néonal. P. F. $123^{\circ}$ .                                |                                                                                                            |
| Ac. allyl isopropyl barbiturique                                     | $C < \begin{matrix} C^3 H^5 \\ CH (CH^3) \end{matrix}$                                                     |
| 546 Roche-Numal. (+ Pyramidon = Allonal).<br>P. F. : $137^{\circ}$ . |                                                                                                            |

Ac. éthyl isopropyl barbiturique dont le sel de calcium porte le nom d'*Ipral*.

Ac. cyclo hexemyl éthyl barbiturique (*Phanodorme*).

Ac. Isoamyl éthyl barbiturique (*Amytal*).

Ac. Isobutyl allyl barbiturique (*Sandoptal* Sandoz).

Ac. dibromo propyl diethyl barbiturique (*Diogénal*).

Ac. bromo propenyl isopropyl barbiturique (*Noctal*).

Ac. bromo-propenyl butyl barbiturique (*Pernoctone*).

Ajoutons encore le (*Somnifène*) mélange à parties égales de diethyl et d'isopropyl propényl barbiturate de diethylamine.

## ACTION PHYSIOLOGIQUE

La notion importante à connaître en ce qui nous concerne est de savoir si tous ces produits peuvent avoir un pouvoir hypnotique et une toxicité analogue.

Il est curieux de constater qu'en général leurs propriétés hypnotiques croissent en sens inverse de leur solubilité. Ainsi se vérifie, dans la série du véronal par exemple, la règle énoncée par Ch. RICHET sur les rapports entre la solubilité et les propriétés physiologiques des substances hypnotiques, règle qui n'avait été appliquée par son auteur qu'à la toxicité de ces substances, mais qui a été étendue ensuite aux propriétés hypnotiques elles-mêmes dont la toxicité n'est que la manifestation ultime. (TIFFENEAU).

La seconde règle qui régit ces propriétés est celle du coefficient de partage de MEYER OVERTON. On a remarqué depuis longtemps que la théorie de ce coefficient (
$$\frac{\text{sol, dans l'huile}}{\text{sol, dans l'eau}} = K$$
) qui sert à apprécier

la valeur d'un anesthésique s'applique également aux dérivés barbituriques. Leurs coefficients progressent très rapidement dans le même sens que les propriétés hypnotiques.

Toutefois, comparés à certains coefficients hypnotiques bien connus, comme ceux de la série du sulfonal, ces coefficients sont numériquement très bas. Cela montre qu'ils ne sauraient être considérés dans leur valeur absolue, mais seulement dans leur grandeur relative.

Il ne faut pas oublier, d'ailleurs, que la méthode d'OVERTON est empirique et que l'affinité pour l'huile ne constitue qu'une mesure approchée de l'affinité pour les lipoides (TIFFENEAU).

Extrême variabilité de la dose toxique, voilà le point sur lequel s'accordent tous les auteurs. A. TARDIEU disait que cette dose oscille, pour le véronal, « entre 1 et 14 grammes, avec une bien plus grande fréquence au-dessus de 5 grammes ».

Mais dans le cas qui nous intéresse et qui est, la plupart du temps, celui des intoxications aiguës massives, la dose toxique est largement atteinte, sinon dépassée.

*L'absorption* de ces produits se fait presque toujours par la bouche, et il est à noter que la voie digestive semble détruire ces hypnagogues en forte proportion. Mais on a remarqué aussi que la présence dans le sang de ces produits est beaucoup plus durable après absorption « per os ».

Une notion assez discutée semble être celle de la localisation élective ou non de ces produits, surtout sur les régions encéphaliques, en particulier la région thalamique et le bulbe. (TIFFENEAU-LAGARCE.)

*L'élimination* se fait surtout par l'urine et — sauf dans le cas d'anurie absolue — elle est d'un précieux secours pour établir le diagnostic de l'intoxication.

*L'extraction* des barbituriques de l'urine est, de toutes les recherches, la plus efficace, la plus probante et la plus rapide. On trouve d'ailleurs encore l'hypnotique dans l'urine alors qu'il n'y en a plus dans le sang, et sa recherche est autrement facile.

Disons que le plus stable des dérivés est le véronal. Nombreuses sont les méthodes d'extraction. Citons celles :

De KOHN-ABREST : qui concentre l'urine et la traite par l'alcool tartrique.

De M. R. FABRE : qui défèque au sous-acétate de plomb et épuise par l'éther en milieu acide.

De MM. V. ITALIC et STEENHAUSER : qui défèquent à l'acétate neutre de plomb et épuisent par l'éther acétique en milieu acide.

*La purification* du produit extractif est seule délicate. Elle se fait en général :

Par l'eau, en présence de charbon de sang;  
par le permanganate de potasse;  
par précipitation à l'état de complexe mercuriel;  
par l'hydrolyse des dérivés xanthylés;  
par microsublimation.

Ces quelques notions nous aideront sans doute à mieux interpréter et à deviner plus aisément les données incertaines du tableau clinique de cette grave intoxication, sur le terrain bien spécial qu'est celui de la femme enceinte.



## ETUDE CLINIQUE DE L'INTOXICATION AIGUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Si les empoisonnements criminels sont rares à notre époque chez la femme, les suicides en revanche augmentent de fréquence surtout au moyen des toxiques. Il est d'observation courante que la cause du suicide explique le choix du moyen. L'homme qui se tue pour échapper au déshonneur accomplit peut-être un acte de courage ; le moyen violent ne lui fait pas peur et il a volontiers recours au revolver. Au contraire le sujet, la femme surtout, qui fuit la vie pour se soustraire à ses difficultés, à son vide, à son ennui a peur avant tout de souffrir. Il cherchera la drogue qui endort sans douleur et assure un passage insensible et inconscient de la vie à la mort. (Ch. FLANDIN).

Ce qui explique le succès des barbituriques en cette matière est surtout la facilité avec laquelle on peut se les procurer et ensuite — quoique moins importante — la faculté de se doser soi-même l'intoxication.

Sans doute voyons-nous presque toujours des empoisonnements massifs dont la terminaison est bien grave sinon fatale. Mais il existe aussi l'intoxication qu'on voudrait légère pour donner à l'entourage l'impression qu'« on revient de loin ». Et cette idée n'est pas si rare dans l'esprit du public puisqu'on l'a portée sur la scène et qu'elle a eu des échos dans quelques périodiques. Mais le résultat n'est pas tou-

jours aussi bénin que celui qu'on envisageait. Et c'est à l'hôpital ou à l'Institut Médico-légal que nous voyons se terminer ces tentatives malheureuses.

Il y a donc quelques notions d'*étiologie clinique* à envisager plus sérieusement.

*L'anatomie pathologique* est encore assez mal connue.

Nous essaierons ensuite de dégager les idées de *Pathogénie* qui paraissent les moins discutées.

Et l'*étude du coma barbiturique* qui reste le fait primordial à connaître dans ces intoxications graves.

## ETIOLOGIE

Ce qui frappe d'abord, dans l'absorption à doses nocives de ces produits par la femme enceinte, c'est qu'elle le fait presque toujours dans un but de suicide « dont la tentative paraît évidente, voulue, pleinement consciente et sincère » (Ch. FLANDIN). La cause primordiale — celle qu'on retrouve presque toujours, c'est la survenue d'une grossesse chez des femmes jeunes, primipares non mariées que l'ami abandonne et qui se voient dénuées de tout en face d'une famille hostile qui les délaisse à son tour.

Ou bien, si elles sont mariées, l'insuccès des mesures de restriction qu'elles voulaient absolues pour limiter le nombre de leurs enfants et les charges qu'ils leur imposent, pour préparer un divorce ou faire face à leur vie de misère après le départ d'un mari, viennent aggraver les déceptions qu'elles avaient déjà subies.

Accessoirement elles peuvent agir par impulsion et au cours d'un paroxysme d'anxiété qui prend souvent son origine dans les vicissitudes de la profession. Ou

bien c'est le choc émotif résultant de la difficulté de vivre, de la ruine, plus rarement d'un échec dans les étapes d'une carrière, sans oublier aussi les déceptions des désabusées ou des professionnelles de la galanterie.

Nous croyons au contraire qu'il est assez rare qu'une femme enceinte soit aussi une toxicomane. L'abus des produits du groupe du véronal est surtout le fait de malades, habituées au début par une nécessité thérapeutique. Et nous ne ferons que citer le cas de toxicomanie associée comme celle qui a pour excuse l'insolubilité du véronal dans l'eau et sa grande solubilité dans l'alcool.

Plus exacte serait l'influence d'un état psychopathique permanent ou passager et TARDIEU a bien mis en évidence l'intérêt d'un examen mental et d'une enquête neuro-psychiatrique chez ces malades.

Enfin, parmi les causes qu'on pourrait qualifier d'exogènes, on peut encore redire que la vente de ces produits est vraiment trop facile.

Les tentatives d'assassinat peuvent se voir mais elles sont rares car les barbituriques tuent lentement et quelle que soit la dose employée la mort n'est pas absolument fatale.

## ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Il existe en France un règlement de police qui interdit d'examiner à l'hôpital les cadavres des empoisonnés suspects. On perd un temps précieux en attendant que l'autorité judiciaire intervienne. Elle ne le fait au plus tôt que le lendemain pour classer l'affaire. (C'est ce qui nous a privés des constatations nécropsiques de la malade dont nous avons pris l'observation

à la maternité de St-Louis). Ou bien, si l'enquête révèle quelque chose de douteux, elle demande une vérification médico-légale le surlendemain. On comprend très bien que l'histologie de certains organes soit déjà profondément altérée.

Néanmoins les documents concernant l'anatomie pathologique des intoxications barbituriques sont relativement peu nombreux.

Partout on voit que l'inspection du cadavre donne très peu de renseignements. Sa couleur est normale — quelquefois rose comme dans les intoxications par l'oxyde de carbone — (DERVIEUX, DESOILLE, MELISSIMOS) plus souvent jaune verdâtre avec des lésions cutanées bulleuses ou ulcéreuses si elles existaient au cours du coma.

Tous les viscères subissent une congestion généralisée banale et qui ne représente pas une altération spécifique.

Le cœur est dilaté ou bien absolument normal ; il contient quelquefois des caillots agoniques.

Le tube digestif peut aussi ne pas changer d'aspect. Néanmoins on observe parfois un piqueté hémorragique des muqueuses.

Les poumons sont souvent intacts. On y découvre de temps en temps des zones d'atélectasie. Les lésions les plus habituelles (DUVOIR) consistent en foyers de condensation hémorragique qui prête à confusion avec une pneumonie ou une embolie pulmonaire.

Mais constamment il y a une congestion généralisée, surtout aux bases, ou un œdème pulmonaire qui pourrait n'être qu'un œdème agonique banal (TRÉMOLIÈRES et TARDIEU, DUVOIR-DUVOIR, POLLET et CHAPIREAU).

Le cerveau peut ne pas présenter de trace d'altération superficielle ni profonde (TRÉMOLIÈRE et TARDIEU). Dans d'autres cas on constate de l'œdème de la pie-

mère, de la congestion du bulbe, du cervelet et des circonvolutions du cerveau (E. PIÉTRI). Le foie est normal ou congestif, exceptionnellement graisseux et les reins sont violets, congestionnés, d'aspect asphyxique.

Du point de vue histologique, l'anatomie pathologique de cette intoxication se caractérise par deux éléments : congestion des capillaires et dégénérescence graisseuse (E. PIÉTRI). Mais il est important de préciser les altérations microscopiques du système nerveux central. Leur disposition topographique ne paraît pas nettement systématisée (E. PIÉTRI) et elles sont habituellement disséminées dans tout l'encéphale.

Elles consistent en :

Hémorragies : par petits foyers dans la substance nerveuse et près des capillaires ;

Foyers de raréfaction : plus nombreux, composés de deux zones concentriques dont la centrale se colore le plus fort par l'hématéine ;

Foyers de démyélinisation : périvasculaires avec des cellules nerveuses très altérées ;

Altérations vasculaires : dilatations importantes des capillaires et encombrement de la lumière des veinules par des formations anormales.

Les altérations dominantes sont les petits foyers hémorragiques et la thrombose hyaline des vaisseaux : elles ne sont donc nullement caractéristiques (Ch. FLANDIN).

Ces lésions peuvent être retrouvées au niveau des capillaires de toute l'économie.

Mais elles sont trop banales pour qu'on puisse comprendre exactement leur pathogénie intime, et le mécanisme des troubles fonctionnels qui en résultent reste encore imprécis.

## PATHOGENIE

D'après LE LOUP, la pathogénie des accidents des grosses doses de barbituriques est celle de l'intoxication proprement dite. Elle semble peu discutée. Les définitions classiques des poisons et des empoisonnements paraissent s'appliquer ici aux barbiturates. Cependant il faut noter qu'il n'y a pas destruction d'un viscère, qu'il n'y a pas non plus provocation d'un réflexe qui entraîne brusquement la mort, mais qu'il semble y avoir un blocage fonctionnel des cellules nerveuses centrales qui provoque la perte de conscience et qui, parce qu'il dure et devient plus profond, provoque ensuite l'arrêt des fonctions organiques et la mort, ayant supprimé les échanges cellulaires au niveau des centres nerveux.

IDE de Louvain fait remarquer que les barbituriques ne touchent aucun mécanisme essentiel de nos cellules qu'ils tuent vraiment par accident forfuit. Il semble qu'on pourrait dire plus justement que les barbituriques ne détruisent aucun mécanisme essentiel de nos cellules, mais qu'ils en bloquent la fonction et ceci d'une manière rigoureusement fatale quand la dose est suffisamment élevée.

On comprend très bien que la femme — même enceinte — subisse cette intoxication suivant les lois générales qui la régissent, c'est-à-dire celles qui se traduisent presque toujours par la léthargie ou le coma plus ou moins profond et plus ou moins prolongé selon la dose toxique ingérée, la susceptibilité individuelle et le mode de réaction de certains organes comme le foie dont le rôle de défense est ici considérable. (TRIMOLIÈRES et TARDIEU).

Mais par quel mécanisme caché ces dérivés barbi-

turiques, que la muqueuse digestive a laissés passer dans le sang vont-ils agir sur l'utérus gravide ?

Sont-ce des phénomènes circulatoires ou bien une action directe sur les fibres musculaires lisses de l'utérus ou encore sur le système nerveux qui les commande ? Et même alors quelle en sera l'intensité ?

Par quel mécanisme intime ces produits arriveront-ils sur le fœtus et quelles seront les conséquences de cette imprégnation pour le produit de conception ?

Autant de problèmes de pathogénie encore bien obscurs.

Sans doute nous connaissons la perméabilité du placenta aux dérivés barbituriques et nous citerons une expérience de R. FABRE sur le chien à ce sujet.

De plus il nous paraît intéressant de juxtaposer ici les quelques suggestions que H. VIGNES et J. CHATAIN tirent des essais d'analgésie obstétricale par les barbituriques et qui constituent presque une expérience humaine.

a) FABRE a étudié la perméabilité placentaire de la chienne gravide pour le véronal :

Chienne gravide de 12 kg. 500. On lui fait absorber pendant 5 jours consécutifs 0 g. 50 de véronal, puis le sixième jour 2 grammes le matin à 9 heures. L'animal en état de somnolence a été sacrifié l'après-midi et il convient de noter l'état d'excitation des petits.

Le véronal a été recherché dans le foie et le sang de la mère et des petits ainsi que dans le placenta :

| Organe<br>prélevé<br>— | Poids d'organe<br>prélevé (en gr.)<br>— | Poids<br>d'organe<br>soumis à<br>l'analyse<br>(en gr.)<br>— | Dans la quantité<br>prélevée<br>— | Dans 100 gr.<br>d'organe<br>— |
|------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Foie                   | mère 600 gr.                            | 210 gr.                                                     | 0 gr. 125                         | 0 gr. 006                     |
|                        | fœtus 190 »                             | 190 »                                                       | 0 gr. 0103                        | 0 gr. 0054                    |
| Sang                   | mère 125 »                              | 125 »                                                       | 0 gr. 009                         | 0 gr. 0072                    |
|                        | fœtus 40 »                              | 40 »                                                        | 0 gr. 0036                        | 0 gr. 009                     |
| Placenta . . . .       | 150 »                                   | 150 »                                                       | 0 gr. 005                         | 0 gr. 0034                    |

Ces résultats prouvent que la membrane placentaire est parfaitement perméable au véronal et que ce corps se retrouve dans les organes du fœtus. Cette observation pourrait certainement être poursuivie pour les autres composés de cette série de barbiturates.

b) Les réflexions de H. VIGNES et de J. CHATAIN dans leur étude des effets des barbituriques employés pour obtenir l'analgésie pendant l'accouchement, sont bien celles qui — si elles n'ont pas la clarté de l'expérimentation — ont tout de même une valeur primordiale. Nous rapporterons ici leurs constatations leurs craintes et leurs conclusions.

« La question de l'hyposomnie par le somnifère est diversement appréciée par les accoucheurs... Lors des contractions utérines, le plus grand nombre des femmes sont agitées. Puis il se produit de grands mouvements convulsifs et désordonnés et cette excitation est pénible pour l'entourage. Tout contact provoque des mouvements de défense violents.

... Pour LE DOUX il s'agit d'une soi-disant agitation ; en effet une des caractéristiques de l'injection au somnifère, c'est de supprimer la conscience, *tout en activant nettement les contractions utérines.*

... TRISTCH et BROWN notent que les barbituriques sont excitants (au point de vue général) dans 25 % des cas et l'excitation est aggravée par l'adjonction de scopolamine.

... Tous les mémoires que nous avons consultés et cités sont favorables à la méthode (d'analgésie obstétricale par les barbituriques). Mais, de ci, de là, on trouve une note discordante.

DE LEE, dans ses Year Book donne en commentaire une note différente : « Les barbituriques ne correspondent pas aux besoins réels des patientes. Mon expérience avec l'amytal sodique a été désappointante (1931) ». Parfois, dans une société à laquelle

a été communiqué un des travaux précités, un médecin vient mettre le hola et rapporte un mauvais cas. Je sais bien que le confrère qui s'est arrêté au premier insuccès n'a pas l'expérience de celui qui a persévéré. Mais peut-être devons-nous nous méfier de l'excès d'enthousiasme qui fait passer sur certains défauts.

En ce qui concerne l'effet sur les contractions, il semble bien que l'on puisse conclure à l'innocuité de ces produits, voire même à leurs avantages. Il est même intéressant de remarquer avec TRITSCH et BROWN que « la durée du travail est d'autant plus courte que le degré de l'analgésie et de l'amnésie est plus grand ».

En ce qui concerne la santé de la mère, il n'y aurait rien à reprocher aux dérivés de la malonylurée si surprenant que cela puisse paraître, *avec les doses employées*.

En ce qui concerne le but que l'on se propose en les employant, il faut bien reconnaître que l'on réalise l'inconscience et le demi coma plus que la suppression de la douleur et il faut mettre en balance les inconvénients très marqués de l'agitation.

Enfin, il convient de signaler le grand nombre d'enfants très narcotisés, nés en état de mort apparente. Si, dans la très grande majorité des cas, tout finit par s'arranger, il n'en est pas moins vrai que la méthode doit être rendue responsable d'un certain nombre de morts « imméritées » et que ceci doit donner à réfléchir ».

De même, M. DEROME dans son travail sur le somnifère considéré comme anesthésique dans la pratique obstétricale rapporte constamment dans ses douze observations, la grande agitation des femmes au cours d'un travail souvent raccourci par des contractions

utérines violentes, ce qui augmente la difficulté de l'asepsie.

Il cite le cas d'un enfant absolument normal par ailleurs qu'aucune thérapeutique ne put ranimer et dont la mort ne pouvait être expliquée que par l'action trop intense du somnifère.

Et il est dit enfin que l'intoxication du fœtus se révèle par la souffrance fœtale au cours du travail, parfois la mort et presque toujours par une somnolence profonde après la naissance.

Voilà donc l'opinion bien nette de quelques accoucheurs. Il est alors permis de penser que si, pour des doses thérapeutiques minutieusement calculées et dont on a déjà établi expérimentalement la pharmacodynamie, ces dérivés pensent avoir une action néfaste sur la mère et le fœtus, bien des surprises nous sont réservées lorsqu'ils sont absorbés aux doses massives qui déterminent l'intoxication aiguë grave.

Certes le mécanisme exact de cette action nous échappe, mais si nous ne pouvons pas résoudre le problème qui consisterait à savoir si ces intoxications — et parfois même leur traitement — peuvent être cause d'avortement, du moins est-il permis de le poser dans le cadre des quelques données cliniques et expérimentales que nous possédons.

En raisonnant par analogie nous savons que ces produits qui intoxiquent la mère, traversent le placenta et sont nuisibles à l'enfant.

BROUARDEL faisait les mêmes constatations pour l'alcool dont il disait qu'« il paraît certain que, s'il n'est pas capable de provoquer à lui seul l'avortement, il le favorise et entre pour une large part dans la fréquence incontestable des avortements dans la classe ouvrière. »

De même ZWEIFEL dit avoir constaté le passage du chloroforme dans le placenta du fœtus.

MELCHIOR a publié deux cas d'avortement 5 à 6 heures après l'administration du chloroforme pour une extraction dentaire.

Et dans le traité de « Pratique de l'Art des accouchements », P. BAR, A. BRINDEAU et G. CHAMBRELENT montrent le rôle considérable joué par l'alcoolisme dans la pathogénie de l'avortement. « L'alcoolisme tue le fœtus parce que l'alcool ou les essences pénètrent facilement à travers le placenta dans le sang fœtal et le liquide amniotique ». (NICLOUX.)

Il est vrai qu'il ne faut pas généraliser trop vite et les mêmes auteurs font remarquer que : « malgré la fréquence relative des empoisonnements par le laudanum on observe peu d'accidents chez la femme enceinte. L'intoxication aiguë par ce poison provoque rarement l'interruption de la grossesse. »

Nous trouvons cependant une observation de SIOTIS dans la thèse de LAURENT, où cette interruption a été notée mais il ne semble pas qu'il en soit souvent ainsi, l'opium sous toutes ses formes ayant une action plutôt paralysante qu'excitante sur la fibre musculaire de l'utérus. »

Le « coup de bélier » donné par une intoxication massive aux barbiturates sur l'équilibre humoral et nerveux ne peut pas rester sans conséquences graves et s'il n'est pas la règle de lui voir succéder un avortement du moins pouvons-nous penser qu'ils surviennent tout de même assez fréquemment pour mériter de préciser encore leur étude.

Ainsi trop de théories et trop de suppositions ont place dans cette pathogénie qui nous prouvent l'imprécision de nos connaissances. Néanmoins, et si l'on met à part la question de la grossesse et de ses conséquences, le tableau clinique de l'intoxication aiguë par les barbituriques est bien au point aujourd'hui.

## DESCRIPTION DU TABLEAU CLINIQUE

L'expression clinique de l'empoisonnement par cette série d'hypnagogues est à peu près identique, quel que soit le produit en cause : véronal ou l'un quelconque des dérivés de l'acide barbiturique ou de leurs sels. Ils sont tous des médicaments puissants, susceptibles de déterminer, quand ils sont ingérés à des doses excessives, toute une série de troubles graves qui relèvent de l'imprégnation du système nerveux cérébro-spinal et neuro-végétatif, ainsi que de l'atteinte hépato-rénale.

Rien de moins précis que la détermination des doses toxiques ou mortelles de ces médicaments.

On a vu (H. VILCOX) des cas de mort avec 0 gr. 60 de véronal ; TARDIEU et CAMPS ont vu guérir un malade ayant absorbé 24 grammes du même produit.

Redisons tout de même que les doses habituellement toxiques de véronal sont entre 1 et 14 grammes et le plus souvent mortelles, au-dessus de 5 grammes.

Ces intoxications causées par une dose massive se voient dans des conditions très différentes et réalisent des aspects éminemment variables, quoique le coma en soit la résultante habituelle.

Sans doute on peut avoir un tableau clinique du barbiturisme assez léger, ou bien avec prédominance de troubles délirants, de signes neurologiques diversement groupés ou d'accidents cutanés, mais dans l'intoxication aiguë, massive, des tentatives de suicide, c'est presque toujours une femme dans le coma qu'on nous amène à l'hôpital.

Ce coma qui reste le signe constant et primordial de l'empoisonnement barbiturique, présente classiquement trois étapes dans son évolution :

- 1° La période prodromique qui précède la :
- 2° Période d'état ou de coma confirmé qui dure plus ou moins longtemps ;
- 3° Période de terminaison vers la guérison, soit le plus souvent vers la mort.

### PÉRIODE PRODROMIQUE

La rapidité du début des accidents est un fait d'observation courante, quoique l'intervalle entre le moment de l'absorption du toxique et celui du début des accidents soit assez variable et qu'on l'évalue en moyenne à vingt-cinq ou trente minutes.

A ce moment surviennent des vertiges ; la malade présente un véritable état ébrié et la démarche mal assurée de quelqu'un qui serait pris de boisson ; elle prononce des phrases incohérentes, accuse parfois une violente céphalée, puis survient la léthargie. Ce fait rappelle ceux qui ont été décrits en Autriche par KRAFT-EBING sous le nom de « Schlal frauch » ou « Fumée du sommeil » qui comportent souvent, dans leur étiologie l'intervention des hypnagogues, ainsi qu'y insiste le professeur ERNEST DUPRÉ.

Cette phase est quelquefois inconsciente et ne comporte pas de sensations pénibles. Mais il arrive qu'une douleur épigastrique se fait sentir, que la nausée — surtout avec le véronal — apparaît et que la malade se met à vomir dans 15 à 20 % des cas. Nous ne pensons pas que son état de gravité — s'il est normal — augmente la fréquence de ces vomissements. Ils précèdent de peu la :

### 2° PÉRIODE D'ÉTAT OU DE COMA CONFIRMÉ

Ce coma est semblable à celui qu'on observe communément dans toutes les intoxications d'origine

externe et présente plusieurs degrés : c'est, soit un coma léger dont l'analogie est parfois frappante avec le tableau de l'encéphalite léthargique, soit un coma profond, soit encore le « carus » des anciens auteurs ; d'autrefois enfin c'est le coma vigil dans lequel, à des périodes léthargiques à prédominance diurne succèdent des périodes nocturnes avec agitation ataxo-dynamique et délire aigu, accompagné ou non d'hallucinations visuelles ou auditives.

Mais reprenons l'étude de l'allure générale de ce coma :

Il est *flacide, profond* et en général *fébrile*.

Il frappe d'ordinaire par son intensité. La malade est inerte, sans réactions ; les piqûres, les appels, les pincements, restent sans effet. L'hypotonie est généralisée et le calme absolu. Ceci est typique, mais sujet à variations. Il simule parfois, quoique d'assez loin, le sommeil. On peut par des sollicitations énergiques obtenir quelques réponses vagues et brèves, puis la léthargie reprend invincible.

Ou bien l'irrégularité des mouvements respiratoires et la faiblesse des battements cardiaques font croire à la mort apparente.

La température est des plus variables et ne s'élève souvent que le lendemain ou le surlendemain à 39° parfois à 40° avec ces caractères particuliers que l'apyrexie est d'un pronostic favorable tandis que l'hypothermie se rencontre classiquement dans les formes graves .

Dans la majorité des cas (Ch. FLANDIN-JOLY et CARLOTTI) l'origine centrale de la fièvre barbiturique semble ne pas faire de doute et l'on peut assez sérieusement baser un pronostic sur l'allure de la courbe thermique :

— Si la pyrexie en clocher à 39° ne dure pas plus de un à deux jours : l'évolution peut être favorable ;

— Si l'hyperthermie d'apparition précoce prend une direction progressivement ascendante : l'évolution est fatale ;

— Si elle reste en plateau — continue — sans rémission : elle s'y maintient jusqu'à la mort.

Dans l'examen somatique de la femme intoxiquée, nous trouvons des modifications notables du *facies*. Il présente, soit une coloration normale ou même un peu de pâleur, soit plus fréquemment une rougeur congestive. Il est vultueux, cyanosé, ce qui le distingue de celui des comas autotoxiques, auquel il faut penser chez la femme enceinte, ou urémique.

*Les réflexes tendineux*, achilléen-rotulien ou du membre supérieur sont abolis. Les cutanés abdominaux et plantaires ne répondent plus. Le signe de Babinsky s'observe dans quelques cas.

*Les signes oculaires* sont importants à connaître : La sensibilité cornéenne est obtuse et représente un signe d'aggravation si elle est abolie.

Le nystagmus a été observé par SOWDEN d'une part et d'autre part par FREMEL et HERSCHMANN. La diplopie figure dans quelques observations [HASSIN et WIEN, M<sup>re</sup> SENLIS et RIMBAUD (de Montpellier), GRANDCLÉMENT (de Lyon), STEIN (de Saaz), TARDIEU et CAMPS].

CAUSSADE et TARDIEU ont suivi l'évolution complète d'un coma véronalique avec ophtalmoplégie externe nucléaire, subaiguë et fugace sans dyschromatopsie. Il s'agissait d'une diplopie croisée avec moindre mobilité des globes oculaires et mouvements spontanés et correctifs de la tête.

L'état des pupilles d'une extrême variabilité, est doué d'une faible valeur diagnostique. Le myosis existe dans les cas de léthargie légère ainsi que dans le sommeil normal ; la mydriase accompagne le coma à évolution plutôt favorable, tandis que le myosis se manifeste de préférence dans le carus. En un mot, l'état

des pupilles paraît être simplement fonction de la gravité et de l'intensité de l'état comateux (CAUSSADE et TARDIEU). Signalons enfin l'alternance des contractions et des dilatations pupillaires spontanées considérées par quelques auteurs américains comme pathognomoniques de cet empoisonnement.

De toutes les constatations précédentes nous pensons conclure à la symétrie des troubles et à l'absence de signes de localisation.

*Les troubles respiratoires* sont la règle, cela s'explique par la notion de pharmacodynamie qui dit que « la mort par paralysie respiratoire reste le grand danger de l'emploi de tous les barbituriques » (ZUNZ). Expérimentalement aussi, les dérivés de la malonylurée provoquent, à doses élevées, l'arrêt respiratoire même après section cervicale du pneumogastrique (ZUNZ). Au cours du coma barbiturique, la respiration est lente, profonde, stertoreuse et son rythme peut devenir celui de CHEYNE-STOCK ou de KUSSMAUL.

*Les troubles circulatoires*, quoique l'intégrité de ce système soit fréquente, consistent en légère accélération du cœur dont les bruits restent nets et bien frappés, et en une pression sanguine subnormale.

Expérimentalement on obtient aussi, aux doses élevées, une chute passagère de la pression sanguine, chez le lapin (ZUNZ). Mais dans le sang, la *formule leucocytaire* est changée. Les modifications portent surtout sur le taux et le pourcentage des éléments blancs et diffèrent selon l'évolution fatale ou non de l'empoisonnement (Ch. FLANDIN). De sorte qu'on peut établir un pronostic d'après la formule leucocytaire.

Polynucléose neutrophile in-

tense, et il n'est pas rare

qu'il se produise une véritable

inversion du nombre des

polynucléaires par rapport

à celui des mononucléaires.

Evolution favorable

Leucocytose qui reste normale

ou

Evolution mortelle

Leucocytose élevée avec forte

polynucléose (Ch. FLANDIN).

*Le foie* est quelquefois gros. Le subictère a été signalé (LÆDERICH), et l'on a eu retrouvé dans les urines de l'urobiline, des pigments et des sels biliaires (TRÉMOLIÈRES et TARDIEU).

*Du point de vue urinaire* on relève l'anurie et plus souvent encore l'oligurie ; rarement la polyurie ; l'albuminurie ou la glycosurie, enfin la cylindrurie. Parfois il existe une élévation du taux de l'urée sanguine qui ne monte guère au-dessus de un gramme. Le mécanisme n'en est d'ailleurs pas encore élucidé et l'on se demande si c'est par insuffisance rénale ou bien si cette hyperazotémie est d'origine centrale.

Presque toujours il faut recueillir les urines par sondage au cours du coma et elles sont en général lipidiques et plus ou moins colorées.

*Les troubles sphinctériens* sont la règle et consistent soit en rétention, soit en incontinence ou bien alternativement l'une et l'autre.

Si l'on pratique une ponction lombaire, le liquide céphalo-rachidien est clair, sans hypertension, cytologiquement et chimiquement normal. Enfin signalons les *accidents cutanés et muqueux* qui peuvent aider à établir le diagnostic.

### 3° PÉRIODE DE TERMINAISON

— Si la malade pâlit davantage, si les extrémités se refroidissent, si le pouls devient imperceptible, alors que la tension artérielle est imprenable et que l'hypothermie s'accroît, le collapsus est fatal. C'est l'évolution suraiguë dont la durée ne dépasse pas 14 à 16 heures.

— La mort survient aussi après une évolution aiguë dont la durée est de 2 à 3 jours et où la cyanose, les sueurs profuses et le stertor s'accompagnent d'une température élevée d'emblée et ascendante ensuite.

La survenue d'un avortement avec le travail utérin qu'il demande, la perte de sang qui l'accompagne et l'infection qui peut en résulter est d'un mauvais pronostic. (On a remarqué pourtant que quelquefois ces grandes intoxiquées saignent peu).

— L'évolution au contraire sera favorable si les signes s'estompent et l'on a vu des guérisons complètes sans séquelles.

Tout dépend aussi de la nature du terrain sur lequel cette grave intoxication évolue, et nous voudrions citer ici les conclusions assez rassurantes de MM. Ch. FLANDIN, Fr. JOLY et J. BERNARD :

« Les comas barbituriques de la femme enceinte sont fréquents. On les voit à toutes les périodes. La grossesse ne paraît pas aggraver l'évolution de l'intoxication. L'avortement ou l'accouchement prématuré sont assez rares. Le plus souvent, lorsque la mère guérit, la grossesse peut être menée à terme. Le traitement strychnique ne nous a pas paru provoquer des contractions utérines. Il est possible de l'employer — avec prudence néanmoins, on le conçoit — chez les femmes enceintes intoxiquées par les barbituriques ».

Mais on ne peut s'empêcher de penser que lorsqu'il s'agit d'une forte intoxication aiguë, les quelques incertitudes et les craintes que ces auteurs formulent à peine, se changent en présomptions bien nettes sur le rôle néfaste de ces poisons.

Les observations que nous avons pu recueillir semblent le prouver.

Nous allons donc les reproduire ici pour que la critique en soit plus aisée.

## OBSERVATIONS

### OBSERVATION I

#### *Intoxication mortelle par le véronal — Avortement*

(par MM. L. RIVET, Ch. JANY et M. HERBAIN)

(Soc. Méd. Hôp. de Paris — 20 février 1925)

Le mercredi 3 décembre 1924, à 1 heure du matin, était amenée à la Maison municipale de Santé, service Fériol, une femme de trente ans : Mlle H. S..., plongée depuis la nuit précédente dans le plus profond coma. Un ami qui l'accompagnait, apprenait à l'interne de garde que, rentrant chez elle, le lundi 1<sup>er</sup> décembre à 11 heures du soir, il l'avait trouvée dans cet état, et, la croyant profondément endormie ne s'en était pas autrement inquiété.

Ce n'est que le lendemain, mardi 2 décembre, que vers midi, ne la voyant pas s'éveiller, il appela un médecin. Celui-ci pratiqua une tentative infructueuse de lavage d'estomac, et fit un prélèvement de sang pour examen : cet examen indiqua l'absence d'oxyde de carbone et un taux d'urée de 0 gr. 30 centigrammes.

Sur ces entrefaites, on trouva auprès du lit de la malade, deux tubes vides de comprimés de Véronal Merck, ayant contenu chacun 5 grammes de véronal.

L'état de la malade ne changeant pas, on l'amena à la Maison municipale de Santé, où l'on déposa en même temps les deux tubes vides de véronal.

L'interne de garde prescrivit un lavement évacuateur suivi d'un goutte-à-goutte rectal de sérum glucosé et des injections d'huile camphrée.

Le mercredi matin, 3 décembre, à la visite, nous trouvons une malade plongée dans un véritable carus : résolution musculaire complète, abolition complète de la conscience, de la sensibilité, des réflexes tendineux et cutanés.

La face est pâle, et l'on note sous les orifices des narines des trainées brunâtres.

Les pupilles sont immobiles, punctiformes, en myosis serré, et le réflexe cornéen est aboli.

La respiration est lente, régulière, mais sans grande amplitude. Le pouls est petit, défaillant, incomptable.

L'examen des divers organes est négatif. Mais à la palpation abdominale, on note un globe utérin traduisant une grossesse de quatre mois et demi environ, et se contractant fortement de façon intermittente, au point de se dessiner sous la paroi. Pas de métrorragie.

La malade n'ayant pas uriné, on pratique un cathétérisme qui ramène environ 150 cc. d'urines, non albumineuse, qui sont envoyées au laboratoire de l'hôpital pour recherche du toxique.

A noter que la malade présente sur divers points du corps des plaies et phlyctènes qui semblent liées à de maladroites tentatives de réchauffement.

Toute alimentation buccale étant impossible, on installe un goutte-à-goutte rectal glucosé et adrénaliné et l'on prescrit des injections d'huile camphrée et de caféine fréquemment renouvelées.

Quelques heures après, le pouls est mieux frappé, moins rapide, mais le coma est aussi profond. L'utérus se contracte de plus en plus violemment, faisant prévoir l'avortement. En effet, à 22 heures, après une hémorragie très minime, un fœtus de quatre mois et

de mi environ est expulsé spontanément, sans rejet de l'arrière-faix. La malade ne saigne pas.

Le jeudi matin, 24 décembre, la malade qui a été passée en chirurgie, est dans le même état ; elle succombe à 18 heures, soit soixante-dix heures environ après la prise du toxique, après être restée de façon constante en état de carus et en apyrexie complète.

Nous n'avons pu faire l'autopsie.

L'examen des urines pratiqué par la méthode de Fabre, a permis d'en extraire du véronal, qui a été caractérisé par son point de fusion, par la formation de dixanthyl-véronal à l'aide du xanthidrol et par un examen microscopique des cristaux.

En résumé, il s'agit d'une femme qui, vraisemblablement dans un but de suicide, a absorbé une dose de véronal de 10 grammes au plus. Amenée dans notre service environ trente heures après, c'est-à-dire beaucoup trop tard pour qu'on put utilement pratiquer un lavage d'estomac, et ayant déjà été soignée, elle a succombé au bout de soixante-dix heures du coma le plus profond, réalisant le carus véronalique. Au cours de ce coma s'est produit l'avortement..

Les cas de ce genre méritent d'être signalés à divers points de vue, et notamment au point de vue social et médico-légal. Ainsi que l'a fait observé A. TARDIEU dans divers travaux récents, les pharmaciens peuvent en effet délivrer le véronal sans ordonnance et cette lacune des dispositions légales sur la vente des substances vénéneuses explique le nombre croissant des empoisonnements par le véronal.

## OBSERVATION II

(*Soc. Méd. Hôp. Paris* — 9 juin 1933)

M<sup>me</sup> Del..., 24 ans, entre le 6 novembre 1932 à Tenon, pour une intoxication par le gardénal. Elle en aurait

absorbé 4 gr. 50. Malgré l'importance de cette dose, elle ne présente qu'un coma léger, dont on arrive presque à la tirer par des sollicitations insistantes ; la sensibilité n'est pas émoussée. Les réflexes rotuliens ont diminué, mais ils existent. Le réflexe achilléen droit a disparu. (Ces troubles devaient rapidement s'évanouir, avec le retour à la conscience, survenu en quarante-huit heures).

Dès l'arrivée, on constate sur les deux plantes de pied, l'existence de deux très grosses et larges phlyctènes, symétriquement disposées. Elles contiennent un liquide peu tendu, d'aspect séreux, riche en albumine (55 gr. 20 pour 100) et en polynucléaires altérés.

Elles s'affaïsseront par la suite, prenant un aspect nécrotique et hémorragique. Nous avons pu éliminer de façon certaine l'hypothèse d'une brûlure par bouillotte qu'évoquerait dès l'abord l'aspect et la localisation de ces phlyctènes. Il sagit, sans aucun doute de manifestations de l'intoxication gardénalique.

L'examen général ne montre d'autre particularité qu'un souffle précordial intense transversal, ne s'accompagnant d'aucun trouble fonctionnel et dû sans doute à une maladie de Roger.

Le 20 novembre, brusquement, érythème scarlatiniforme généralisé à tout le corps. L'éruption est d'ailleurs un peu polymorphe ; par endroits elle affecte un type urticarien ; aux mains et aux plis de flexion, elle évoque plutôt l'aspect d'un eczéma aigu.

La malade aurait été sujette antérieurement à de très nombreuses poussées d'urticaire ou d'eczéma, absolument analogues — nous dit-elle — à ce qu'elle présente actuellement et qui survenaient au moment des règles.

Elle se trouve actuellement enceinte de deux mois, mais il est à noter qu'elle se trouve dans la période mensuelle correspondant aux règles interrompues.

Bien que cette éruption apparue quatorze jours après la prise du gardénal (et survenant, autre fait à noter, après l'absorption d'un œuf), nous semble avant tout dépendre de l'intoxication barbiturique, nous nous demandons si elle ne serait pas favorisée par la mort du fœtus et le retour à l'état non gravidique. Mais il ne s'est pas produit d'avortement et la réaction de Brouha-Hinglais et Simonnet, pratiquée deux semaines plus tard demeurerait positive.

Une nouvelle éruption analogue est apparue trois semaines après la première sans qu'on ait pu déceler cette fois d'autre cause possible de déclenchement qu'une application de Beaume du Pérou au niveau des ulcérations plantaires.

Ces dernières après formation, puis chute d'une escarre superficielle, ont guéri entièrement. Il n'a été décelé à aucun moment de troubles de la sensibilité cutanée, ni profonde.

### OBSERVATION III

*(Maternité de l'Hôpital Saint-Louis : N° 1290)*

Dans l'après-midi du 14 juin 1935, M<sup>me</sup> M. B..., est apportée dans le service de Médecine générale du docteur Duvoir, à Saint-Louis.

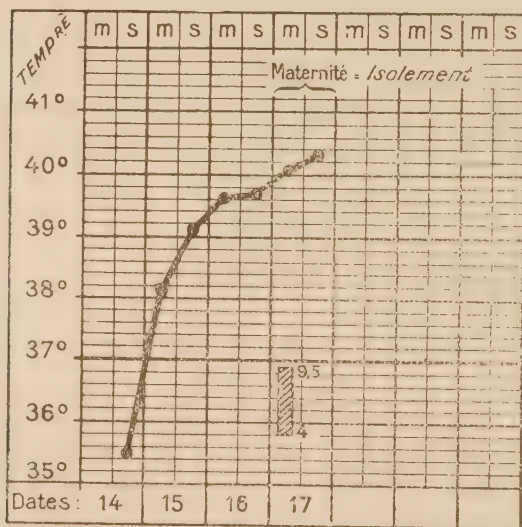
Elle entre salle Sicard, dans un état comateux profond.

Il y a quelques heures, cette jeune femme a été trouvée chez elle, étendue, sans mouvements et paraissant dormir si profondément que ni les appels réitérés, ni les excitations douloureuses n'ont pu la faire sortir de sa torpeur.

Rien de suspect autour de la malade, si ce n'est un

grand verre (demi à bière) dont les parois étaient recouvertes à l'intérieur d'une couche blanchâtre assez importante. On suppose alors une intoxication et elle est de suite transportée à l'hôpital.

Sur son lit elle est en résolution musculaire profonde, les membres inertes, les réflexes abolis. Elle ne réagit ni au toucher, ni à la piqûre. Sa respiration est lente et profonde. Les pupilles sont en mydriase et ne réagissent pas à la lumière ; un peu de salive s'écoule de sa bouche, son visage est pâle et ses téguments sont froids.



Le pouls est petit, régulier, mais un peu rapide, alors que la température ne dépasse pas 39°,5.

Quelques secousses irrégulières et disséminées agitent par moments ses masses musculaires.

Son abdomen présente une saillie utérine notable qui correspond à une grossesse de cinq mois et demi

environ et qu'une contraction durcit de temps à autre. Le toucher révèle un début de dilatation et une poche des eaux rompue.

Par sondage vésical on recueille 100 cc. d'urine que l'on envoie à la pharmacie de l'hôpital ainsi que le verre suspect.

Les examens pratiqués par M. FALLOT sur l'urine prélevée consistent en :

1° Extraction par distillation dans l'éther acide ;  
2° Caractérisation après extraction par le procédé de Paris.

2° Détermination du point de fusion du produit d'extraction qui se trouve être celui du *véronal*.

Et il signale ce corps en « grande quantité dans l'urine ». De même il note : « Abondante quantité de véronal sur les parois du verre » dans lequel il est maintenant certain que la malade avait bu à son domicile.

Ces données sont très suffisantes, avec l'examen clinique, pour porter le diagnostic de coma barbiturique chez une femme enceinte de 5 à 6 mois. Et l'on entreprend le traitement.

Comme il est impossible de déterminer depuis combien de temps le véronal a été ingéré et s'il en reste encore dans l'estomac, on essaye de provoquer des vomissements en injectant sous la peau une ampoule de cinq milligrammes de chlorhydrate d'apomorphine.

Mais l'estomac est déjà vide et le poison absorbé.

Un lavage d'estomac est tout de même pratiqué.

Il est alors décidé de recourir à l'injection de strychnine à hautes doses, suivant la méthode d'Ide de Louvain. Et l'on associe à cet antidotisme strychnique une médication cardio-stimulante dans l'ordre suivant :

|         |            |                                      |                    |
|---------|------------|--------------------------------------|--------------------|
| 14 juin | 16 h. 30.. | Solucamphre                          | Strychnine         |
|         | 18 h. 30.. |                                      |                    |
|         | 19 h. 30.. | 1 centigr silicate de strichnine i/v |                    |
|         | 20 h. 30.. | Solucamphre                          | Strychnine         |
|         | 22 h. 30.. | Solucamphre                          | Strychnine         |
| 15 juin | 0 h. 30..  | Solucamphre                          | Strychnine         |
|         | 2 h. 30..  |                                      |                    |
|         | 4 h. ....  | 500 cc. sér. phys.                   | 4 milligr. strych. |
|         | 6 h. ....  | Solucamphre                          | Strychnine         |
|         | 8 h. ....  | Coramine                             | Eucalyptine        |
|         | 10 h. .... | Solucamphre                          | Strychnine         |

Mais l'état général reste grave ; la température qui était le 15 juin au matin de 38°,2 devient le soir 39°,1. Le pouls s'accélère.

On continue quand même le 16 juin :

|       |                       |                             |
|-------|-----------------------|-----------------------------|
| 8 h.  | Strychnine :          | 1 milligramme               |
| 11 h. | —                     | —                           |
| 12 h. | —                     | —                           |
| 14 h. | —                     | —                           |
| 16 h. | Strychnine, 4 millig. | 500 cc. sérum physiologique |
| 18 h. | Strychnine, 2 millig. | Solucamphre                 |
| 20 h. | Strychnine, 2 millig. | —                           |

La température cependant s'élève toujours. Elle est à 39° 6. De plus, de violentes contractions utérines se sont déclenchées. Il y a imminence d'avortement

La malade est passée à la maternité dans le service du docteur Y. CATHALA.

L'accoucheur qui l'examine à l'entrée constate :

Ruptures des membranes depuis au moins deux jours ;

Dilatation complète ;

Deux bras à la vulve.

Il extrait le fœtus en « duplicato corpore ».

Délivrance artificielle ;

Révision utérine.

Il y a infection de la cavité intra-utérine : désinfection par badigeonnage iodo-ioduré.

Et conclut :

Avortement en deux temps au terme de cinq mois et demi environ.

Fœtus du sexe masculin pesant..... 850 gr.

Délivrance pesant..... 300 gr.

Pendant ce temps et depuis son entrée à la Maternité on a continué le traitement strychnique et stimulant :

16 juin (*suite*) :

22 h. 1 mgr. strychnine.

17 juin :

1 h. 2 mgr. strychnine.

2 h. 500 cc. sérum physiologique, 1 cc. adrénaline, huile camphrée 10 cc.

4 h. 2 mgr. strychnine.

8 h. 30 2 mgr. strychnine, huile camphrée 10 cc.

11 h. 500 cc. sérum physiolog., 1 cc. adrénaline i/v.

11 h. 30 500 cc. sérum physiologique, 1 cc. solucamphre, 1 cc. ouabaïne intra-veineuse. Sondage vésical.

12 h. Enveloppement sinapisé, 1 cc. solucamphre, 1 cc. spartéine, 1 cc. strychnine. Sondage vésical. Réflexes oculaires revenus.

15 h. 1 cc. spartéine, solucamphre, strychnine. Sondage vésical.

Comme boissons : eau lactosé avec 1 gr. 50 de théobromine, par tubage gastrique.

Lavages de bouche au bleu de méthylène.

Malgré tout, l'état général baisse. La température à 40° 5 le matin s'élève. La tension artérielle au Vaquez est de 9,5/4. Les réflexes pupillaires disparaissent à nouveau et la malade meurt au cours de l'après-midi en hyperthermie : 40°,3, après qu'une arythmie

complète a succédé à une accélération croissante du pouls qui a dépassé 160 pulsations à la minute.

Le laboratoire de la Maternité n'a cessé de découvrir dans les urines recueillies par cathétérismes successifs, l'élimination constante et massive du véronal.

Le 17 juin au matin il a pratiqué une numération globulaire dans le sang de la malade dont le résultat est le suivant :

|                  |           |
|------------------|-----------|
| Hématies .....   | 4.410.000 |
| Leucocytes ..... | 13.400    |

Il est regrettable que l'autorité judiciaire nous ait privé des intéressantes constatations nécropsiques qui nous auraient fourni de précieux documents anato-mo-pathologiques et chimiques.

Il est permis en résumant cette observation, de constater trois ordres de faits :

a) Ici encore, cette jeune femme, vraisemblablement dans un but de suicide, a absorbé une forte dose de véronal qu'elle a pu facilement se procurer.

b) Le traitement qui a paru un moment améliorer l'état de la malade a été finalement inefficace, sans doute à cause de la forte dose de véronal ingéré et de l'essai tardif de l'antidotisme strychnique.

L'infection utérine a été ici un facteur d'aggravation.

c) Il est raisonnable de se poser le problème de savoir si c'est l'intoxication par le barbiturique ou le traitement par les fortes doses de strychnine qui ont déclenché ou provoqué l'avortement.

## DIAGNOSTIC

Il est intéressant, pour l'accoucheur, de connaître les principaux symptômes de cette intoxication, afin d'établir le diagnostic précis du coma qui est, la plupart du temps, un diagnostic d'urgence.

Il n'y a pas de signes cliniques caractéristiques de l'intoxication barbiturique.

D'autre part, dans l'examen des malades, il n'y a que deux éléments qui puissent faire à coup sûr porter le diagnostic du coma barbiturique, ce sont :

a) L'enquête serrée sur les conditions d'absorption, la nature, la quantité du produit toxique et l'heure de la tentative du suicide.

b) Lorsque cette enquête est négative, seule la recherche chimique de ces corps dans l'urine permet d'affirmer leur existence.

Le diagnostic positif doit donc se contenter de signes un peu accessoires. Les plus importants sont l'aspect vultueux de la face, le calme des malades comparable au sommeil, la fièvre quoiqu'il puisse exister des comas apyrétiques, et les accidents cutanés quand ils existent.

La recherche des barbituriques dans les urines, le sang, le liquide céphalo-rachidien, les vomissements, se fait par les procédés d'extraction que nous avons déjà cités.

L'identification peut être obtenue par les méthodes de :

a) KOHN-ABRET : qui traite le produit extractif par

le nitrate mercurieux en solution étendue (2%). Il obtient un précipité abondant, noircissant plus ou moins suivant le dérivé en cause.

b) FABRE : le produit d'extraction, après distillation de l'éther, laisse un résidu sec qui, traité par le Xanthidrol, forme des dérivés dixanthylés cristallisables.

c) VAN ITALLIE et VAN DER VEEN : la solution extractive mise en présence de nitrate d'argent ammoniacal en solution à 5 % donne, à froid, un précipité blanc qui, par cristallisation, donne des cristaux incolores du type prismatique clinorhombique.

d) PARIS : ajoute à la solution mère : une goutte de nitrate de cobalt à 10 %, un peu d'alcool à 95° et, en présence d'ammoniaque, obtient une coloration rose.

e) Simplifiée du Codex 1908 : sous l'action des alcalins, à ébullition, le véronal émet des vapeurs à odeur ammoniacale bleuissant le tournesol.

Pour que ce diagnostic de coma barbiturique soit bien établi, il faut le différencier des autres comas à allure semblable. Il ne faudrait pas le confondre avec :

Le comé urémique : qui a, parmi ses symptômes principaux, le myosis, le rythme respiratoire de CHEYNE-STOWES, l'hypothermie et l'azotémie.

Le coma diabétique : avec sa glycosurie, son acétonurie et son acidose; celle-ci peut se voir dans le barbiturisme.

Le coma apoplectique : avec son début brusque, ses signes de localisation. Mais le babinsky uni ou bilatéral se rencontre quelquefois dans le coma barbiturique.

Le coma éclamptique : qui a pour lui des antécédents que l'enquête retrouvera, ses vomissements, son albuminurie.

Le coma épileptique : surtout sur un individu qui peut avoir absorbé trop de gardénal. Il y a une évolution assez courte dans celui-ci.

Le coma alcoolique : les antécédents, l'odeur de l'haleine, la température notoire, font le diagnostic.

Néanmoins, la confusion est possible, surtout si l'on apprend les signes d'ivresse du début.

Le coma oxycarboné : avec sa couleur rose des téguments, son rythme respiratoire de KUSSMAUL, a besoin aussi de l'examen spectroscopique du sang pour être bien défini.

Nous voyons donc que ce diagnostic « de garde » est assez difficile. L'accoucheur, néanmoins, doit le faire et le plus rapidement possible, car le traitement qui en dépend sera meilleur s'il est précoce.



## TRAITEMENT

Les observations qui précèdent nous montrent que le traitement de ces intoxications a fait des progrès énormes depuis quelques années, surtout depuis l'emploi de la strychnine. Mais il n'a pas encore un pouvoir curatif absolu, loin de là, et chez la femme enceinte, quoique on puisse l'appliquer, il présente certainement des dangers incontestables.

Comment ne pas penser alors qu'une prophylaxie meilleure et bien comprise s'impose qui nous permettrait d'abord d'enrayer le mal.

### I. — TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

Il devrait être, à notre avis, individuel et social. Et bien que chez la femme en état de grossesse il présente un degré de gravité de plus, le problème ne nous paraît pas très différent de celui des intoxications par les barbituriques en général.

Au point de vue *individuel*, on sait de quelle utilité serait une intervention heureuse au moment de la détermination au suicide. Elle fait presque toujours défaut.

Il serait intéressant de pouvoir modifier les conditions de vie misérables et les prédispositions morbides. On sait avec quelle fréquence les suicidés sont des psychopathes : la psychothérapie serait ici effi-

cace si elle pouvait être appliquée avant les récidives à l'intoxication qui ne sont pas rares.

Mais surtout du point de vue *social*, des mesures prophylactiques seraient autrement importantes. Nous nous excusons de revenir ici sur un sujet que tous les auteurs qui traitent cette question — de près ou de loin — ont maintes fois rebattu. Espérons qu'en le redisant encore parmi tant d'autres, nous ne serons pas taxé d'importun. Comme ERASME, nous pouvons dire et sans prétentions : « Admonere volumus, non mordere; prodesse, non laedere... ».

Remarquez avec nous comment tout le monde peut se procurer en toute quantité des poisons de la série barbiturique.

On chercherait en vain à Paris, le pharmacien qui refuserait de vendre un tube de comprimés de Dial, de Véronal, de Gardénal, au premier venu, sans ordonnance. La visite de trois pharmaciens différents permet d'avoir une provision capable de tuer l'homme le plus robuste. Le jour où le dégoût de la vie l'emporte (Ch. FLANDIN), il suffit de dissoudre un tube, puis un autre de comprimés dans un verre d'eau ou de champagne pour partir dans le pays des rêves d'où on ne revient pas toujours.

Quels remèdes a-t-on cherchés à ce mal ?

En Allemagne CIMBAL incorpore aux barbituriques une certaine quantité d'ipéca, de façon à ce que la dose vomitive de ce dernier en soit atteinte avant la dose toxique des premiers.

On a essayé de substituer au gardénal, l'isonal, dérivé aussi actif, mais moins toxique.

On évite la prescription inconsidérée de barbituriques depuis qu'on en connaît mieux les dangers.

Mais la seule mesure efficace peut être la stricte réglementation de la vente.

En Angleterre et en Allemagne, on a pris naguère

des mesures énergiques dont les bons effets se font déjà sentir. Nous relisons avec intérêt un article publié dans le *Siècle Médical*, sur la nouvelle réglementation en Grande-Bretagne.

Les barbituriques y sont réunis en un groupe de deux douzaines de produits qui comportent une réglementation, une vente et une surveillance spéciales. Aucun d'eux ne sera désormais délivré sans ordonnance ou prescription médicale. Il est dit, de plus, que les règlements sont spéciaux pour les hôpitaux et dispensaires.

Ne pourrait-on en faire autant en France ?

Les sociétés savantes et les syndicats médicaux sont d'accord sur la nécessité d'une réglementation des barbituriques qui doivent être rangés parmi les substances visées par le décret du 14 septembre 1916. Mais dans quel tableau les inscrire ?

On a estimé insuffisante leur inscription au tableau C (substances simplement dangereuses). C'était bien l'avis que M. Balthazard donnait dans le rapport qu'il présentait à la Société de Médecine légale en 1926.

La Société de Pharmacie émettait le même vœu le 1<sup>er</sup> février 1928. L'Académie de Médecine a trouvé suffisant de les faire inscrire au tableau C ainsi que la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.

En revanche, le rapport présenté par Aubry à la Société de Médecine de Nancy, en 1929, aboutit à des conclusions plus sévères : « La solution efficace paraît être l'inscription des barbituriques dans le tableau A, parmi les substances énumérées à l'art. 21 du décret, comme ne pouvant être délivrées à nouveau à moins que le médecin n'ait mentionné « à renouveler » sur son ordonnance ».

Mais la loi du 21 germinal an II, art. 32 n'a pas été abolie qui dit que les pharmaciens ne sont autorisés à délivrer des médicaments que sur ordonnance

du médecin. Et comme le dit Ch. FLANDIN : « A la vérité, peu importerait le tableau, si la loi interdisant au pharmacien de vendre un médicament sans ordonnance était appliquée ; et il s'agit en définitive d'une question de police plus que d'un problème de législation ».

En réalité et dans l'état actuel des habitudes médicales seules sont réellement réglementées les substances du tableau B.

LOGRE considère pourtant les dérivés de la malonylurée comme des poisons sociaux de grande envergure qu'il faut classer juste derrière l'alcool, bien avant l'opium et la cocaïne.

Etant donné l'accroissement incessant du nombre de ces intoxications et les conséquences désastreuses de cette liberté de vente, il ne faudrait pas hésiter devant l'extrême rigueur d'une loi qui inscrirait ces produits au tableau B. Et ce serait mieux qu'un décret ministériel qui les classerait parmi les substances vénéneuses, comme la Société de Thérapeutique en avait émis le vœu en 1927.

Au fond, l'opium et ses dérivés ont encore des indications très fréquentes et leur réglementation stricte n'empêche pas le médecin de les prescrire pour le plus grand bénéfice du malade qui en a réellement besoin.

Rien n'empêche de prendre des dispositions spéciales pour faciliter la continuation d'un traitement de longue haleine, comme celui d'un épileptique par exemple.

Et l'on priverait ainsi beaucoup de névropathes, d'anxieux, d'instables, dont le déséquilibre augmente tous les jours et qui, sous couleur de rechercher une médication sédative, commode, deviennent ensuite de vrais toxicomanes.

En définitive aucune objection ne devrait être op-

posée sérieusement aux projets de rigoureuse réglementation de la vente de ces produits, si l'on évaluait justement le danger de leur trop grande diffusion. Et qu'on songe plus spécialement, en ce qui nous occupe, que lorsqu'une mère en état de grossesse meurt des suites de cette intoxication, la disparition est double, et avec elle s'éteint définitivement le potentiel vital qu'elle représentait.

## II. — TRAITEMENT CURATIF

Puisque la prophylaxie de ces intoxications n'existe pas, il est logique que tous les efforts se soient tournés vers le traitement curatif, et il faut reconnaître que de grands progrès ont été réalisés depuis qu'on a mis en œuvre l'action d'un médicament puissant : la strychnine.

Après des recherches expérimentales sur le chien et le rat, HAGGARD et GREENBERG, BARLOW et CLEVELAND, conclurent en 1932 : *qu'une dose mortelle de barbiturique est neutralisée par l'injection unique de trois fois la dose mortelle de strychnine; qu'une dose trois fois mortelle de gardénal est neutralisée par quatre fois la dose mortelle de strychnine.*

IDE de Louvain fut l'un des protagonistes de l'application de cette méthode à l'homme. Les remarquables résultats obtenus depuis dans les comas barbituriques font qu'elle est maintenant employée de façon courante et il n'est plus permis de la négliger en face d'une intoxication barbiturique grave. Aussi est-on d'accord sur la nécessité de sa mise en œuvre. HARVIER, dans son traité de Thérapeutique, dit que dans ces conditions : « la strychnine est le meilleur médicament; qu'il faut trois fois la dose mortelle de strychnine ».

nine pour neutraliser quatre fois la dose mortelle de véronal ». Enfin, que l'administration doit se faire à la dose de 1 centigramme de sulfate de strychnine toutes les heures, jusqu'à la sortie du coma. On peut aller jusqu'à 32 centigrammes en se méfiant du tétanos strychné.

On s'est contenté, au début, de constater les heureux effets de cette médication nouvelle, sans en chercher les raisons précises. Depuis deux ans, les travaux de clinique et de physiologie pathologique se sont poursuivis sur la question, et ceux tous récents de MM. MASSIÈRE et G. BEAUMONT, de Lyon, donnent une bonne mise au point dont nous dirons ici quelques mots.

L'observation clinique a permis de constater que les sujets dans le coma barbiturique présentent souvent — qu'il y ait traitement ou non — des phases d'amélioration et d'aggravation successives. On dirait que la totalité du stupéfiant ne s'est pas fixée d'emblée sur les centres nerveux et qu'il y a des vagues successives d'imprégnation toxique venues probablement du foie. Et la mort survient surtout par atteinte profonde des centres respiratoires, ou par défaillance cardiaque.

Quel rôle joue donc la strychnine chez ces intoxiqués et par quel mécanisme ? Est-ce de l'antidotisme, de l'antagonisme ou de la phylaxie ? (A. FINOT).

Expérimentalement, les mélanges d'une dose mortelle de strychnine avec des doses simplement anesthésiques de gardénal, n'entraînent pas la mort des animaux auxquels elles sont injectées. Les troubles qu'elles déterminent sont, soit du strychnisme, soit du barbiturisme, soit un mélange des deux. Et il n'y a pas de proportion du mélange telle que son effet soit nul.

D'autre part, à partir de certaines grosses doses de barbiturique, la strychnine n'agit plus. Il y a donc — pour la strychnine — un seuil à partir duquel, même à

dose convulsivante, elle ne neutralise plus le barbiturique.

MASSIÈRE et BEAUMONT, cherchant à expliquer cette action, disent :

« Qu'il y aurait un certain antagonisme strychnine-barbiturique, mais réduit à l'action sur les centres respiratoires;

« Qu'il ne s'agit pas de phylaxie, puisqu les doses de strychnine plusieurs fois mortelles dont on se sert, si elles n'agissaient que par imprégnation nerveuse, détermineraient à coup sûr la mort par strychnisme aigü, ce qui n'est pas.

« Qu'il s'agit certainement d'antidotisme par modification de la structure chimique des barbituriques, résultat obtenu par un mécanisme que le phénomène dit d'adsorption permet seul d'expliquer, comme s'explique habituellement l'immunité (BORDET) par ce même phénomène.

Or, un mélange toxine-antitoxine n'est jamais neutre et manifeste toujours une certaine toxicité. Voilà qui explique, d'autre part, qu'on ne puisse neutraliser complètement les barbituriques et les échecs dès qu'une certaine dose de ces produits a été dépassée (A. FINOT).

Ceci doit se voir assez fréquemment quand il s'agit d'une femme qui était bien déterminée au suicide. Et quoique un antagonisme assez accusé entre la strychnine et les dérivés de la malonylurée soit indiscutable, et s'il ne faut pas croire à une neutralisation parfaite, mathématique, des doses mortelles des uns par les doses mortelles de l'autre (CARRIÈRE, HURIEZ, WILLOQUET) le danger de leur utilisation persiste, surtout quand il y a, à la fois, coma et grossesse.

La strychnine reste un excitant de la moëlle qui accroît les mouvements automatiques de l'utérus

(ZUNZ). Fut-elle très rare, la possibilité reste encore de déclencher un avortement.

D'autre part, on emploie ici des doses énormes, et nous savons que la « dose mortelle est de 4 à 8 centigrammes pour l'adulte, de 7 à 8 milligrammes pour l'enfant, qui paraît beaucoup plus sensible à l'action de l'alcaloïde. » (GUINSBURG.)

Il est indéniable qu'elle peut avoir des effets nocifs sur le fœtus.

Il faut néanmoins, de deux maux, choisir le moindre et, en général, la thérapeutique, quoique prudente, devra emprunter largement aux méthodes actuelles.

Une femme enceinte est apportée à l'hôpital, ou mieux à la maternité, dans le coma, et le diagnostic d'intoxication barbiturique est posé, que faire ? La conduite à tenir comporte une thérapeutique

Soustractive,

Adjuvante,

Neuralisante, bien que ce mot fasse préjuger de la nature d'un mécanisme qui, en partie, nous échappe.

#### a) THÉRAPEUTIQUE SOUSTRACTIVE

D'abord un lavage d'estomac si le coma n'est pas encore bien confirmé et si l'agitation de l'ivresse barbiturique le rend possible.

A la période de coma, son indication est plus discutable, étant donné la rapidité d'absorption de ces produits et cette manœuvre qui devient inefficace peut parfois être dangereuse.

La saignée ne saurait être nuisible et si l'on fait après elle une transfusion de sang de 500 à 800 cc, on pratique en quelque sorte un lavage du sang.

Le drainage spinal partiel qui consiste en ponctions lombaires répétées, a été aussi recommandé.

## b) THÉRAPEUTIQUE ADJUVANTE :

Tous les soins généraux sont de mise :

L'injection de sérums divers : glucosé isotonique par voie rectale, glucosé hypertonique par voie intra-veineuse, favorisent la diurèse.

La position demi-assise prévient les complications pulmonaires.

L'ouabaïne intra-veineuse (1/4 de milligr.) et les grosses doses de camphre sont utiles.

## c) THÉRAPEUTIQUE NEUTRALISANTE

La thérapeutique neutralisante, ou plutôt utilisation des antidotismes pharmacodynamiques, reste la plus importante. On a utilisé la coramine, l'alcool en injections intraveineuses (LÆPER), l'adrénaline, la caféine, la lobéine, les inhalations d'oxygène et, expérimentalement, MALONEY et TATUM ont entrevu l'antidotisme de la Picrotoxine.

Mais l'utilisation de la strychnine reste au premier plan.

Les grandes lignes du traitement seront : (Ch. FLANDIN) :

1° En cas d'intoxication barbiturique de gravité modérée, injecter la strychnine en solution à 1 %, par voie intraveineuse (quelquefois sous-cutanée), à la dose de 1 centigramme toutes les heures.

2° S'il s'agit d'une intoxication grave et surtout très grave, et que la malade semble perdue, en est en droit d'instituer un traitement plus énergique.

On peut injecter cinq centigrammes, par exemple, à répéter s'il se manifeste quelque tendance à sortir du coma.

Il serait peut-être mieux d'alterner les doses fortes et faibles.

Il faut, en tout cas, une surveillance médicale non interrompue.

Elle permet d'alterner, d'intensifier le traitement si le coma s'améliore, de le ralentir ou de l'arrêter si de violentes contractions utérines apparaissent, ou simplement des signes d'intoxication strychnique. Elle permet aussi de penser à l'avortement, de le surveiller et — pour le cas où la guérison pourrait être envisagée — de mettre tout en œuvre pour prévenir l'infection.

## CONCLUSIONS

L'influence malheureuse de cette intoxication sur la grossesse paraît indiscutable aux fortes doses, et l'avortement assez fréquent. Les guérisons pourraient se voir lorsqu'il s'agit de faibles doses, et la grossesse pourrait même alors être menée à terme.

La grossesse ne paraît pas, en général, aggraver l'évolution de l'intoxication.

Le fœtus est toujours incommodé et le plus souvent victime des doses fortes.

L'intoxication aiguë, grave, de la femme enceinte, par les dérivés barbituriques, est encore justiciable de la mise en œuvre du traitement strychnique, à condition qu'on puisse exercer une surveillance médicale ininterrompue.

Lorsqu'il y a avortement, il est permis de se demander si c'est l'intoxication barbiturique ou le traitement strychné qui sont en cause.

La question de ces intoxications pose un problème médico-légal et social dont la seule solution efficace serait la réglementation de vente de tous les dérivés de la malonylurée.

*Vu :*

LE DOYEN,  
ROUSSY.

*Vu :*

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE  
BRINDEAU

*Vu et permis d'imprimer :*

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,  
S. CHARLÉTY.



## BIBLIOGRAPHIE

### A

- ACHARD, MOUZON, SIGISMOND et BLACH. — Empoisonnements barbituriques. *Bull. Académie de Médecine*, 30 juin 1925, n° 26, p. 732.  
*Annales d'hygiène publique*, 1901, t. 45, p. 5 à 38.

### B

- BROUARDEL. — Les intoxications causes d'avortement.  
BROWN et GARCIA. — Compte-rendu de la *Société de Biologie*, 1928, t. XCIX, p. 1.852.  
BAR P., BRINDEAU A. et CHAMBRELENT G. — La pratique de l'art des accouchements. T. II, p. 36-39, 2<sup>e</sup> édit. 1909.

### C

- CAUSSADE G. et TARDIEU. — Intoxication aiguë par le véronal et les autres dérivés de la malonylurée (gestation). *Bull. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. Sc. 27.2.1925.  
CARNOT et TIFFENEAU. — *Société de Biologie*, t. CLXXV, p. 241. 1922.

### D

- DUVOIR M., POLLET L. et CHAPIREAU P. — A propos des lésions pulmonaires des intoxications aiguës par les barbituriques. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris*. Séance du 26 janvier 1924.

DERVIEUX F., DESOILLE H., MÉLISSIMOS. — Coloration rose du cadavre dans l'intoxication barbiturique. *Soc. de Médecine légale de France*. Séance du 14 mai 1934. *Annales de Méd. légale, de criminalologie et de police scientifique*, n° 6, juin 1934.

J.-M. DILLE. — Effect of barbiturates on embryo and pregnancy. *Journ. Pharmacol. et exper. thérap.* Oct. 1934, t. 52.

DEROME M. — Etude d'un dérivé urcique (somnifère) comme anesthésique dans la pratique obstétricale. *Thèse Paris*, 1926.

## F

FABRE R. — Comptes rendus de la *Société de Biologie*, 1933, t. 2, p. 1.380-1.381.

De la perméabilité placentaire aux dérivés barbituriques.

FLANDIN Ch., JOLY Fr. et BERNARD J. — Intoxication par les somnifères (Intoxication barbiturique). 1 vil. Doin édit.

FLANDIN Ch., JOLY Fr. et CARLOTTI. — La signification pronostique de la fièvre et des réactions leucocytaires dans les intoxications barbituriques. (*S. M. H.*, 17 novembre 1933, p. 1.381.)

FINOT A. — Les raisons de l'antidotisme strychnine-barbituriques. *Revue de thérapeutique*. Novembre 1934.

## G

GUINSBURG. — Contribution à l'étude du barbiturisme aigü et son traitement. *Thèse Nancy* 1934-35.

## H

HALBERKANN G. — Pernocton in placenta and maternal organism in barbital. *Zentralbl. f. Gynak*, 7 nov. 1931, t. 55, p. 3.251-3.252.

## K

- KUHN J. — Un cas d'empoisonnement par le véronal. *Hosp. Tidj. Kolenh*, 1905.
- KATZENELBOGEN S. et BICKEL G. — A propos des intoxications par les somnifères de la série barbiturique. *Bull. Gén. de thérapeutique*, 1924, t. 175, pp. 309 à 327.
- KERGOGNON. — Contribution à l'étude toxicologique de la strychnine et de la brucine. *Thès pharmac.*, Bordeaux 1935.

## L

- LAGARCE F. — Contribution à la toxicologie des dérivés barbituriques. *Thèse Paris*, 1930.
- LESPINE. — Toxicodermie provoquée par le véronal. *Bruxelles Médical*, 4., n° 45, 8 mai 1924.
- LE LOUP. — Les accidents dus aux barbituriques. *Thèse Paris*, 1934.

## M

- MARTIN. — Contribution à l'étude des accidents toxiques provoqués par l'ingestion des substances abortives. *Thèse Bordeaux* 1934-35.

## P

- PROCOPIO G.-S. — Grave avvelenamento da veronal in gravida a termine : madre e feto salvati. *Riv. d'ostet. e ginec. prat. Palermo*, 1924, t. VI, p. 241-244.
- PIETRI E. — Anatomie pathologique et histologie des intoxications. *T. 10 de Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie.*)
- PIETRI E. — Anatomie pathologique du cerveau dans l'intoxication aiguë par le véronal. (*Virchow Arch. f. pathol. Anat.* 284-84-91, 1932.)

## R

RIVET L., JANY C. et HERBAIN M. (1). — Intoxication mortelle par le véronal. Avortement. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1925, p. 276-279.

## S

SIÈCLE MÉDICAL. 1<sup>er</sup> juillet 1935. — Une nouvelle réglementation des poisons en rGande-Bretagne.

## T

TREVISANELLO G. — Duplice avvelenamento mortale da véronal (a scopo suicida). *Gazz. internaz. méd. chir.* 40 : 450-461. July 30, 1932.

TARDIEU A. — Intoxication aiguë par le véronal et les autres dérivés de la malonylurée. *Thèse Paris Paris* 1924.

TARDIEU A. — Barbiturisme. Formes cliniques. *Bull. Soc. Thérap.*, décembre 1927.

TIFFENEAU. — La règle de Ch. Richet et le coefficient de partage de Meyer-Overton dans les hypnotiques du groupe du véronal, série allylée. *C. R. des scéances de la Soc. de Biol.*, 1921, p. 541-542.

## V

VIGNES H. et J. CHATAIN. — Analgésie obstétricale par les barbituriques. *Presse Médicale* n° 90. Nov. 1935, t. 2, p. 1.748-1.751, et *Presse Médicale* n° 94, 23 nov. 1935, pp. 1.895 à 1.898 (avec forte bibliographie).

## W

WILLOQUET. — Les intoxications aiguës par les barbituriques. (Revue générale et recherches expérimentales). *Thèse Lille* 1933-34.

(1) Nous devons la référence de cette observation, ainsi qu'une bonne bibliographie sur le barbiturisme, à l'amabilité des services des « Fichiers du Monde Médical ». Qu'ils acceptent, ici, l'hommage de notre profonde reconnaissance.

WILLOQUET, CARRIÈRE et HURIEZ. — Lésions du barbiturisme expérimental. *C. R. Soc. Biol.* 1934, t. 116, pp. 183-185-188-768.

**Z**

ZUNZ (Edgard). — Eléments de pharmacodynamie générale.

— Eéléments de pharmacodynamie spéciale.



## TABLE DES MATIERES

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| Avant-Propos . . . . .                                                     | 7  |
| Introduction . . . . .                                                     | 9  |
| Historique. . . . .                                                        | 11 |
| Les Barbituriques . . . . .                                                | 15 |
| Action physiologique . . . . .                                             | 17 |
| Etude clinique de l'intoxication aiguë chez la<br>femme enceinte . . . . . | 21 |
| Etiologie . . . . .                                                        | 22 |
| Anatomie pathologique . . . . .                                            | 23 |
| Pathogénie . . . . .                                                       | 26 |
| Description du tableau clinique . . . . .                                  | 32 |
| Observations . . . . .                                                     | 39 |
| Diagnostic . . . . .                                                       | 49 |
| Traitement prophylactique . . . . .                                        | 53 |
| Traitement curatif . . . . .                                               | 57 |
| Conclusions . . . . .                                                      | 63 |
| Bibliographie . . . . .                                                    | 65 |



---

IMPRIMERIE SPÉCIALE  
DE  
MM. VIGOT Frères

---





